DOI: https://doi.org/10.46979/rbn.v60i1.64134 Rev. Bras. Neurol. 60 (1): 5 - 10, 2024.

COVID-19 e a incidência de AVC isquêmico pós-infecção: Uma revisão integrativa da literatura.

COVID-19 and the incidence of post-infection ischemic stroke: An integrative literature review.

Laís Molina de Medeiros Oliveira[1], Nícolas Souza do Nascimento[1], Ana Beatriz Calmon Nogueira da Gama Pereira[2]

RESUMO

O SARS-CoV-2 é um vírus que surgiu em 2019, sendo responsável por causar uma síndrome respiratória que foi denominada COVID-19. O vírus possui uma proteína, chamada proteína Spike, que interage com as ACE2, estando presente no trato respiratório e nas células endoteliais, causando inflamação, apoptose e efeitos pró-trombóticos que ativam a via de coagulação. Dessa maneira, presume-se que o estado de hipercoagulabilidade do vírus e a inflamação endotelial estejam relacionados à fisiopatologia do AVC isquêmico pós-infecção. O objetivo desta revisão foi analisar a fisiopatologia e a etiologia dos AVCs associados à infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e seus fatores de risco. Foi realizada uma busca por trabalhos prévios nas plataformas PubMed e BVS, e um total de 26 artigos científicos foram incluídos após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Através dos estudos analisados, observou-se a correlação do aumento da incidência do AVC pós-infecção pelo SARS-CoV-2, e os fatores de risco presentes principais foram hipertensão arterial, fibrilação atrial, diabetes mellitus, dislipidemia e insuficiência cardíaca. Em conclusão, a infecção por SARS-CoV-2 possui relação com o aumento da incidência de AVC, possivelmente por seu mecanismo trombótico e inflamatório dos endotélios.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; AVC isquêmico.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a virus that emerged in 2019, being responsible for causing a respiratory syndrome that was named COVID-19. The virus has a protein, called Spike protein, which interacts with ACE2, which are present in the respiratory tract and endothelial cells, causing inflammation, apoptosis and prothrombotic effects that activate the coagulation pathway. Thus, it is presumed that the hypercoagulable state of the virus and endothelial inflammation are related to the pathophysiology of post-infection ischemic stroke. The aim of this review was to analyze the pathophysiology and etiology of strokes associated with SARS-CoV-2 virus infection and their risk factors. A search for previous works was carried out on PubMed and VHL platforms, and a total of 26 scientific articles were included after applying inclusion and exclusion criteria. Through the studies analyzed, a correlation was observed between the increased incidence of stroke after infection with SARS-CoV-2, and the main risk factors present were arterial hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, dyslipidemia and heart failure. In conclusion, SARS-CoV-2 infection is related to the increased incidence of stroke, possibly due to its thrombotic and endothelial inflammatory mechanism.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Ischemic stroke.

[1]Discente do curso de graduação em medicina; Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil.
[2]Docente do curso de graduação em medicina; Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil.

Conflito de interesses: Os autores declaram que não há conflito de interesses presente na realização deste estudo.
Financiamento: Este estudo não foi financiado por nenhuma instituição ou pessoa física.
Autor Correspondente: Ana Beatriz Calmon Nogueira da Gama Pereira. E-mail: anacalmon@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2 teve seu primeiro relato em 2019, em Wuhan, China. Este vírus foi responsável por causar um surto de doença respiratória, que foi denominada COVID-19. É pertencente à família *Coronaviridae*, a qual possui vírus de RNA envelopados, de fita simples de sentido positivo (+ssRNA), sendo capazes de infectar amplamente os seres humanos[1].

O SARS-CoV-2 possui uma glicoproteína de superfície, denominada proteína Spike, que interage com receptores específicos da superfície celular do organismo hospedeiro[2]. Estes receptores provêm da enzima conversora da angiotensina II (ACE2) e sua distribuição tecidual gera influência no tropismo e patogenicidade do vírus[1]. A ACE2 está presente, principalmente, no trato respiratório e nas células endoteliais. A replicação viral nestas células causa infiltração inflamatória, apoptose e gera efeitos pró-trombóticos na microvasculatura2. Sendo assim, a disfunção endotelial gera um desequilíbrio vascular, resultando em vasoconstrição com isquemia do órgão e edema de tecidos e endotelite em diversos órgãos pela afecção viral.[3] Ademais, podem ser encontrados níveis elevados de interleucina6 (IL-6) e fibrinogênio nas inflamações significativas [2].

Os receptores ACE2 também estão presentes no cérebro, sendo detectados nas células gliais e nos neurônios, tornando-o um alvo em potencial para o vírus. A disseminação viral do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central pode ser dada através da circulação sistêmica ou através do osso etmoide, em que a passagem do sangue na microcirculação facilita a interação da proteína viral com a ACE2 presente no endotélio e nos neurônios. Ao atingir o tecido nervoso, ocorre o brotamento viral, com consequente dano neuronal [4].

Pacientes com COVID-19 leve podem apresentar sintomas neurológicos como cefaleia, e aqueles com infecção grave podem apresentar manifestações neurológicas como distúrbios da consciência, lesões esqueléticas e doenças cerebrovasculares agudas. Grande parte destas manifestações ocorreram no início da infecção, e alguns dos pacientes que não possuíram sintomas típicos tiveram apenas apresentações neurológicas como sintoma inicial [5,6].

O acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com COVID-19 foi analisado em estudos, que demonstraram uma incidência de 5% entre os infectados, sendo na maioria deles um AVC isquêmico [6,7]. Como etiologia, a probabilidade maior foi de serem criptogênicos, em relação aos pacientes que não possuíam infecção pelo SARS-CoV-2, e os locais de maior acometimento foram das áreas dos lobos frontal, parietal e temporal, devido a trombos provenientes das artérias cerebral média e carótida interna. Além disso, foi analisado que os pacientes com COVID-19 e AVC apresentaram anormalidades no D-dímero, na velocidade de hemossedimentação, na proteína C reativa, IL-6 e fibrinogênio. Como sintomas principais, foram relatadas, principalmente, alterações motoras, disartria e alterações sensitivas, e como fatores de risco se apresentaram com maior prevalência a hipertensão, obesidade, diabetes mellitus e AVC prévio [7,8].

Várias são as explicações de possíveis mecanismos patogênicos para a associação do AVC à infecção da COVID-19 e sua gravidade. A formação de trombos pode ocorrer devido à inflamação endotelial causada pelo vírus, ativando a via de coagulação. As infecções virais podem causar uma potencialização do meio pró-trombótico, gerando a ativação plaquetária imunomediada e arritmias cardíacas [7,8]. Na forma grave de COVID-19, os eventos neurológicos, como o AVC, podem estar associados, portanto, à uma rápida deterioração, contribuindo para uma alta taxa de mortalidade[6]. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar a fisiopatologia e a etiologia dos AVCs associados à infecção pelo vírus SARS-CoV-2, bem como os fatores de risco para tais, sendo estes já conhecidos ou não, a fim de que a evolução para a forma mais grave da doença possa ser prevista e possivelmente evitada com o adequado monitoramento dos pacientes infectados, usando-se da análise das topografias mais frequentes das lesões cerebrais.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal, executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS - Portal Regional). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores "Covid-19", "Ischemic stroke" e "Incidence", utilizando o operador booleano "AND". A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos três anos (2020-2023), artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico controlado e estudo observacional e artigos de texto completo. Foram excluídos os artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo, artigos fora do tema abordado e que não puderam ser visualizados na íntegra.

RESULTADOS

A busca teve como resultado um total de 1.055 trabalhos. Foram encontrados 532 artigos na base de dados PubMed e 523 na BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 12 artigos na base de dados PubMed e 14 na Biblioteca Virtual em Saúde,

sendo que 7 artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS, conforme Figura.

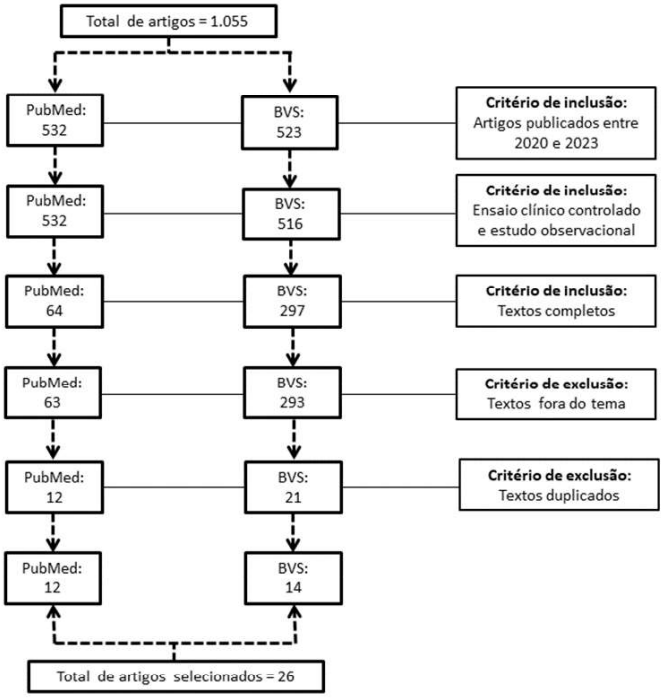

Figure. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Fonte: Autores (2023).

Dos 26 estudos selecionados, todos são estudos observacionais (Tabela). Dos artigos selecionados, 9 observaram o aumento da incidência de AVC nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e 10 observaram que a incidência aumentada estava relacionada à presença de fatores de risco como sexo, eventos cardioembólicos prévios, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, maiores pontuações na escala NIHSS e presença de oclusão de pequenos e grandes vasos. Além disso, 13 estudos observaram maior gravidade, pior prognóstico e maiores taxas de mortalidade nos pacientes com as patologias concomitantes. Dois estudos descritos tiveram como conclusão de que a COVID-19 não está relacionada com o aumento nos casos de AVC durante a infecção, mas que está relacionada a uma maior letalidade. Doze estudos demonstraram uma etiologia e fisiopatologia correlacionadas, destacadas pela ativação de citocinas inflamatórias e hipercoagulabilide pelo estado pró-trombótico do vírus, resultando nas etiologias principais: AVC isquêmico pela oclusão de grandes vasos, destacando-se a artéria cerebral média, ou AVC criptogênico.

Tabela. Caracterização dos artigos conforme autores e ano de publicação, título do artigo e principais conclusões. (Obs.: estudos observacionais). Fonte: Autores (2023).

Autores e ano	Título	Principais conclusões
Jamora et al., 2022	Incidence and risk factors for stroke in patients with COVID-19 in the Philippines: An analysis of 10,881 cases	Em uma amostra de 367 pacientes, 3,4% que estava com COVID-19 apresentaram episódio de AVC. Entre eles, a maioria apresentou AVC isquêmico. Houve mais óbitos em pacientes com COVID-19 e AVC, em comparação aos pacientes apenas com COVID-19.
Al Qawasmeh et al., 2022	Functional outcomes of COVID-19 patients with acute ischemic stroke: A prospective, observational, single-center study in North Jordan	Sugere que pacientes com COVID-19 e desenvolveram AVC tiveram fatores de risco prévios, e possuem um pior prognóstico com alta taxa de mortalidade hospitalar.
Vielleux et al., 2022	SARS-CoV-2 Infection and Increased Risk for Pediatric Stroke	Picos de casos de COVID-19 em pacientes pediátricos mostrou uma relação com o aumento de AVCs isquêmicos nessa população, e o território da artéria cerebral média foi o mais acometido. Uma infecção prévia pelo vírus e seu estado pró-trombótico pode estar associada à incidência pediátrica.
Rutovic et al., 2022	Croatian study on COVID-19-positive stroke patients during the second wave of the pandemic	A prevalência de AVC criptogênico e em múltiplos territórios foi maior no grupo de pacientes que tiveram AVC após o COVID-19. A maioria dos pacientes havia fator de risco vascular anterior, principalmente HAS. Pacientes que adquiriram COVID-19 no hospital, com AVC, possuem maior chance de cursar com fibrilação atrial.
Ciolli et al., 2022	In-hospital and out-of-hospital stroke in patients with COVID-19: two different diseases?	AVC criptogênico teve maior relação entre os pacientes com COVID-19, e estes apresentaram maiores níveis de D-dímero, INR e fibrinogênio. Os pacientes que estavam infectados e tiveram início de AVC intra-hospitalar obtiveram piores resultados em 90 dias e maior taxa de mortalidade, em relação aos que tiveram início de AVC de maneira extra-hospitalar.
Dmytriw et al., 2022	Acute ischaemic stroke associated with SARS-CoV-2 infection in North America	Os pacientes infectados pelo vírus e que apresentaram AVC possuem piores prognósticos, proporcionais à gravidade da infecção. A idade avançada, DM, maior NIHSS e a presença de oclusão de grandes vasos foram fatores significantes em piores resultados. A NRL e a hipercoagulabilidade foram associadas a uma maior taxa de mortalidade em pacientes graves.
Shahjouei et al., 2021	Sars-CoV-2 and Stroke Characteristics	37,8% dos pacientes apresentaram-se ao hospital com queixas de AVC e infecção assintomática ou por SARS-CoV-2. A maior parte dos pacientes apresentaram AVE isquêmico, sendo esse causado por aterosclerose de grandes artérias, cardioembolismo e oclusão de pequenos vasos.
McAlpine et al., 2021	Ischemic Stroke, Inflammation, and Endotheliopathy in COVID-19 Patients	Foram incluídos 21 pacientes com AVC e COVID-19 e 168 sem COVID-19, e os fatores de risco apresentados foram semelhantes entre eles. O risco de AVC parece aumentar de forma simultânea ao aumento da inflamação nos pacientes hospitalizados por COVID-19.
Martí-Fàbregas et al., 2021	Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients with Ischemic Stroke	Pacientes que apresentaram AVC e infecção por COVID-19 concomitantes apresentaram maior gravidade em déficits neurológicos na admissão e, em 72 horas, maior mortalidade. Foram encontrados maiores riscos de deterioração neurológica durante a infecção aguda do vírus.
Siegler et al., 2021	Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry	O risco de AVC pode ser maior em mulheres, idade acima de 60 anos ou em pacientes com neuroimagem mais frequente. Além disso, há uma possível correlação com uma cepa do SARS-CoV-2 mais virulenta e complicações tromboembólicas do vírus.
Sluis et al., 2021	Risk, Clinical Course, and Outcome of Ischemic Stroke in Patients Hospitalized With COVID-19	27,3% dos pacientes analisados foram tratados em UTI, sendo estes jovens e apresentando um número de comorbidades menor em comparação aos pacientes tratados na enfermaria geral. Em pacientes com COVID-19 e AVC isquêmico, a EP foi mais comum, além de apresentarem contagem plaquetária com níveis mais altos e maior risco de mortalidade intra-hospitalar.
Khandelwal et al., 2021	Incidence, Characteristics and Outcomes of Large Vessel Stroke in COVID-19 Cohort: An International Multicenter Study	O AVC por oclusão de grandes vasos foi predominante nos pacientes com COVID-19, em que estes foram de idade mais jovem e com predomínio de afro-americanos. Grande parte dos pacientes apresentou PCR e D-dímero elevados.
Calmettes et al., 2021	Clinical Outcome of Acute Ischemic Strokes in Patients with COVID-19	Pacientes com AVC e COVID-19 apresentaram resultados piores, além de altas taxas de mortalidade e de tromboembolismo. Estes obtiveram marcadores de inflamação, trombose e plaquetas elevadas, tendo como preditor de mau resultado a pontuação do NIHSS.
Qureshi et al., 2021	Acute Ischemic Stroke and COVID-19	A relação entre pacientes com COVID-19 e AVC e que tinham fatores de risco cardiovascular foi maior em comparação aos pacientes sem AVC. Além disso, foram associados edema cerebral, hemorragia intracerebral ou IAM aos pacientes que tinham ambas as doenças de maneira concomitante. A taxa de mortalidade intra-hospitalar entre os mesmos foi maior.
Mendes et al., 2021	Incidence, characteristics and clinical relevance of acute stroke in old patients hospitalized with COVID-19	A maior parte dos pacientes com AVC e COVID-19 apresentou o AVC durante a internação na UTI, sendo este em grande parte por oclusão de grandes vasos, principalmente em território da Artéria Cerebral Média. O AVC teve apresentações em delirium e/ou alterações do nível de consciência. O risco tromboembólico realizado através do score de CHA2DS2-VASc mostrou resultado mediano. Os sobreviventes apresentaram maiores incapacidades no momento da alta hospitalar.
Ramos-Araque et al., 2021	Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry	A etiologia mais prevalente de AVC em pacientes com COVID-19 foi a criptogênica, o qual apresentava níveis mais altos de PCR e D-dímero em comparação aos demais tipos de AVC. Os pacientes apresentavam menos casos de fibrilação atrial e insuficiência cardíaca.
John et al., 2020	Characteristics of Large-Vessel Occlusion Associated with COVID-19 and Ischemic Stroke	Ao comparar as internações anteriormente ao período de COVID-19 e após, houve um aumento significativo do número de AVC isquêmico, sendo este em maioria documentados por oclusão de grandes vasos, o que sugere relação com um estado de hipercoagulabilidade mediado pelo vírus e tromboembolismo.
Li et al., 2020	Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study	Pacientes que desenvolveram AVC após a infecção por COVID-19 eram de idade avançada e possuíam maior risco de fatores cardiovasculares e cerebrovasculares. O vírus pode causar apoptose endotelial e dano neuronal.
Mathew et al., 2020	COVID-19-related strokes are associated with increased mortality and morbidity: A multicenter comparative study from Bengaluru, South India	A gravidade do AVC relacionado ao COVID-19 variou de moderada a grave, sendo a maioria deles de etiologia indeterminada e aterosclerose de grandes artérias. Fatores como hipertensão, fibrilação atrial e escores basais altos na escala de AVC foram relacionados ao aumento da gravidade.

Majidi et al. , 2020	Emergent Large Vessel Occlusion Stroke During New York City's COVID-19 Outbreak	Associação entre COVID-19 e AVC de grandes vasos em pacientes jovens e de sexo masculino. Fatores como hipercoagulabilidade, lesão cardíaca direta, eventos cardioembólicos e lesão endotelial por invasão direta do vírus são possíveis causas.
Yaghi S et al., 2020	SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System	A maioria dos AVCs relacionados ao COVID-19 obtiveram classificação como criptogênicos, podendo estar associados à fatores de hipercoagulabilidade adquirida, com consequente aumento da mortalidade.
.Trifan et al., 2020	Characteristics of a Diverse Cohort of Stroke Patients with SARS-CoV-2 and Outcome by Sex	Fatores de risco vasculares pré-existentes e alterações nos marcadores de inflamação e coagulabilidade estão entre possíveis causas de AVC em pacientes com COVID-19. Homens têm maior probabilidade a desenvolver gravidade e piores desfechos.
Al-Mufti et al., 2020	Acute Cerebrovascular Disorders and Vasculopathies Associated with Significant Mortality in SARS-CoV-2 Patients Admitted to The Intensive Care Unit in The New York Epicenter	87% dos pacientes analisados positivos para COVID-19 apresentaram AVC isquêmico. Todos tiveram envolvimento da Artéria Cerebral Média. Houve relato de pacientes que tiveram progressão para edema cerebral e óbito, principalmente nos internados na UTI. Há evidências da associação da infecção com as doenças cerebrovasculares por um estado de hipercoagulabilidade e da alteração das vias de coagulação, além de causar danos endoteliais.
Bekelis et al., 2020	Ischemic Stroke Occurs Less Frequently in Patients With COVID-19	A probabilidade de ocorrer um AVC isquêmico devido ao COVID-19 foi menor em relação aos pacientes que não apresentaram COVID-19. No entanto, foi demonstrada uma maior letalidade nos pacientes infectados.
Requena et al., 2020	COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center	Um número menor que 2% de pacientes com COVID-19 apresentaram um AVC relacionado a infecção, tendo sido apenas um preditor de mortalidade intra-hospitalar. O AVC foi mais relacionado a outros fatores de risco pré-estabelecidos.
.Rothstein A et al., 2020	Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients	O AVC isquêmico relacionado ao COVID-19 obteve associação com fatores de risco cardiovascular, como fibrilação atrial, flutter atrial e miocardiopatia dilatada com mecanismos cardioembólicos. Além disso, houve relação com fatores de hipercoagulabilidade e síndrome do anticorpo fosfolipídeo.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que houve relação entre a COVID-19 e o aumento da incidência de AVC isquêmico pós-infecção, podendo esta estar relacionada a fatores de risco precipitantes e a maior gravidade da doença. Foi descoberto que a incidência varia de 0,9 a 2,7%, com gravidade moderada e maior mortalidade[35]. Em análise comparativa, foi evidenciada a ocorrência maior em pacientes jovens e alguns relatos demonstraram crescimento na incidência em pacientes jovens e sem fatores de risco prévios[36]. Porém, foi visto neste artigo que os casos de AVC isquêmico concomitantes à infecção estão mais relacionados a fatores de risco e comorbidades.

Dentre os fatores de risco associados, destacam-se hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus, gerando uma prevalência combinada de cerca de 66%, além de fatores como fibrilação atrial e insuficiência cardíaca. Ademais, a prevalência é maior em homens no âmbito do COVID-19, em cerca de 95% dos casos analisados, o que se contrapõe aos demais casos de AVC isquêmico em que a prevalência é maior nas mulheres[37]. Em relação à mortalidade, foi demonstrado aumento, também em meta-análise semelhante, de cerca de 29% em relação a associação da infecção e do AVC, quando em comparação aos casos isolados do COVID-19[38].

Sabe-se que a fisiopatologia do AVC isquêmico associado à infecção pelo SARS-CoV-2 não está completamente esclarecida. Neste estudo, foi analisado que os mecanismos mais associados são pelo estado pró-coagulante do vírus e a ativação das citocinas inflamatórias, que geram a ativação endotelial e a coagulação nos vasos sanguíneos. A trombina, que regula a coagulação sanguínea, quando atua de forma descontrolada, gera ativação de plaquetas, aumentando ainda mais o risco de AVC. Além disso, níveis aumentados de D-Dímero foram encontrados nos pacientes com COVID-19 e AVC isquêmico, o que corrobora com o mecanismo fisiopatológico de hipercoagulabilidade do vírus. Ainda, a síndrome do anticorpo antifosfolipídio (SAF) foi também associada ao mecanismo de ocorrência de AVC nos pacientes infectados, estando presente em cerca de 33,92% dos casos analisados. Entretanto, são necessárias maiores pesquisas para elucidar a contribuição dos anticorpos antifosfolipídios no risco de eventos trombóticos em pacientes com COVID-19 [39].

O AVC isquêmico por oclusão de grandes vasos, que representou cerca de 62,1% dos casos, e o AVC criptogênico foram as etiologias mais comumente encontradas nos pacientes, tendo sido observadas lesões em múltiplos territórios e a artéria cerebral média a mais acometida. De acordo com meta-análise avaliada, grande parte dos AVCs de oclusão de grandes vasos também demonstrou trombose do vaso, embolia, e padrão de múltiplos territórios ao exame de imagem, quando comparado aos derrames de pequenos vasos. Tais achados corroboram com a teoria do estado pró-trombótico induzido pelo SARS-CoV-2, podendo ser, principalmente, devido ao cardioembolismo, que representa o subtipo de AVC isquêmico de maior gravidade e de alta taxa de mortalidade precoce[35,36,37] .

A duração média do início dos sintomas da COVID-19 e o AVC isquêmico é por volta de 10 dias, e deve-se atentar que as sequelas trombóticas podem se manifestar tanto inicialmente quanto nas fases mais tardias da infecção. Segundo outras revisões sistemáticas, em uma proporção significativa de pacientes com AVC, não foram relatados sintomas típicos da afecção viral, sendo encontrados achados radiológicos acidentalmente, ou pacientes se apresentaram assintomáticos e tiveram manifestações neurológicas inicialmente. Sintomas neurológicos isolados como apresentação da COVID-19, como confusão mental, cefaleia e tontura, devem ser levados em consideração para uma avaliação de AVC. Não obstante, em pacientes infectados e gravemente enfermos que frequentemente encontravam-se intubados, os sinais de AVC eram dificilmente encontrados[35, 40].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção por SARS-CoV-2 possui relação com o aumento da incidência de AVC, possivelmente por seu mecanismo trombótico e inflamatório dos endotélios, que está associada, na maioria dos casos, a fatores de risco prévios e uma alta taxa de mortalidade. Em grande parte dos casos demonstrou-se a oclusão de grandes vasos como etiologia esclarecida, com acometimento de múltiplos territórios e da artéria cerebral média. Contudo, em diversos casos de pacientes assintomáticos, com sintomas atípicos ou gravemente enfermos que evoluíram para intubação, os sinais e sintomas do AVC não foram identificados, fazendo-se necessária uma melhor avaliação neurológica durante o curso da infecção nestas situações.

REFERENCES

1. Silva S, Nascimento J, Mendes R, Guardianes K, Silva C, Silva P, et al. Two years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. ACS infectious Disease. [internet]. 2022 Ago [acesso em: 21 Abril 2023];8(9):1758-1814. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.2c00204
2. Connors JM, Levy JH.COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation.Blood [internet] 2020 Dez [acesso em 21 Abril 2023];135(23)?:2033-2040. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/135/23/2033/454646/COVID-19-and-its-implications-for-thrombosis-and
3. Varga Z, Flammer A, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel A. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet [internet] 2020 Abril [acesso em 21 Abril 2023];395(10234):1417-1418. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext
4. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chemical Neuroscience [internet] 2020 Mar [acesso em 21 Abril 2023];11(7):995-998. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.0c00122
5. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potention of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. Journal of medical Virology 2020 Mar [acesso em21 Abril 2023];92(6):552-555. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25728
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology [internet] 2020Apr [acesso em 21 Abril 2023]; 77(6)1-9. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549
7. Stein LK, Mayman NA, Dhamoon MS, FifiJT.The emerging association between COVID-19 and acute stroke. Trends in Neurosciences [internet]. 2021Apr [acesso em 21 Abril 2023]; 44(7):527-597. Disponível em: https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(21)000710?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223621000710%3Fshowall%3Dtrue
8. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke. Stroke [internet].2020 Jul [acesso em 21 abril 2023]: 51(9) 254-258. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.031208
9. Jamora RDG, Prado MB, Anlacan VMM, Sy MCC, Espiritu AI. Incidence and risk factors for stroke in patients with COVID-19 in the Philippines: An analysis of 10,881 cases. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases [Internet].2022[acesso em 21 abril 2023]; 31(11):106776-106785.Disponível em: https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(22)00470-0/fulltext
10. Al Qawasmeh M, Ahmed YB, Nsour OA, Qarqash AA, Al-Horani SS, Hazaimeh EA, et al. Functional outcomes of COVID-19 patients with acute ischemic stroke: A prospective, observational, single-center study in North Jordan. Medicine [internet]. 2022[acesso em 21 abril 2023]; 101(26)e29834. Disponível em: https://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/2022/07010/Functional_outcomes_of_COVID_19_patients_with.61.aspx
11. Vielleux MJ, Swartwood S, Nguyen D, James KE, Barbeau B, Bonkowsky JL. SARS-CoV-2 Infection and Increased Risk for Pediatric Stroke. Pediatric Neurology [internet].2023Nov [acesso em 21 Abril 2023]; 142:89-94. Disponível em: https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(22)00210-7/fulltext
12. Rutović S, Sporiš D, Crnjaković M, Vukorepa G, Devеđija S, Malojčić S. Croatian study on COVID-19-positive stroke patients during the second wave of the pandemic. Croatian Medical Journal [Internet]. 2022 [acesso em 21 Abril 2023]; 63(5): 431-437. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9648083/
13. Ciolli L, Righi V, Vandelli G, Giacobazzi L, Biagioli N, Marzullo D, et al. In-hospital and out-of-hospital stroke in patients with COVID-19: two different diseases? Neurological Sciences [Internet]. 2022 Jan [acesso em 21 Abril 2023]; 43(4):2203-2210. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8782697/
14. Dmytriw AA, Dibas M, Phan K, Efendizade A, Ospel J, Schirmer C, et al. Acute ischaemic stroke associated with SARS-CoV-2 infection in North America. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry [Internet].2022 Jan [acesso em 21 Abril 2023] ;93(4):360-368. Disponível em: https://jnnp.bmj.com/content/93/4/360
15. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Farahmand G, Koza E, Mowla A, VafaeiSadr A, et al. SARS-CoV-2 and Stroke Characteristics. Stroke [internet]. 2021 Abr [acesso em Abril 2023]; 52(5):117-130. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.032927
16. McAlpine LS, Zubair AS, Maran I, Chojecka P, Lleva P, Jasne AS, et al. IschemicStroke, Inflammation, and Endotheliopathy in COVID-19 Patients. Stroke [internet]. 2021 Mai [acesso em 21 Abril 2023]; 52(6):233-238. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.031971
17. Martí-Fàbregas J, Guisado-Alonso D, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Prats-Sánchez L, Guasch-Jiménez M, et al. Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients With Ischemic Stroke. Stroke [internet]. 2021 Jan [acesso em 21 Abril]; 52(12):3908-3917. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.121.034883
18. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, Guillen AN, Chavarría-Miranda A, et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry. International Journal of Stroke [internet]. 2020 Set [acesso em 21 Abril 2023]; 16(4):437-447.Disponívelem: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020959216
19. Sluis WM, Linschoten M, Buijs JE, Biesbroek JM, den Hertog HM, Ribbers T, et al. Risk, Clinical Course, and Outcome of Ischemic Stroke in Patients Hospitalized With COVID-19: A Multicenter Cohort Study. Stroke [internet]. 2021 Nov [acesso em 21 Abril 2023];52(12):3978-3986. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.121.034787
20. Khandelwal P, Al-Mufti F, Tiwari A, Singla A, Dmytriw AA, Piano M, et al. Incidence, Characteristics and Outcomes of Large Vessel Stroke in COVID-19 Cohort. Neurosurgery [Internet]. 2021 Mar [acesso em 21 Abril 2023]; 89(1):35-41. Disponível em: https://journals.lww.com/neurosurgery/Abstract/2021/07000/Incidence,_Characteristics_and_Outcomes_of_Large.27.aspx
21. Calmettes J, Peres R, Goncalves B, Varlan D, Turc G, Obadia M, et al. Clinical Outcome of Acute Ischemic Strokes in Patients with COVID-19. Cerebrovascular Diseases [internet]. 2021 Mar; 50(4):1-8. Disponível em: https://www.karger.com/Article/FullText/514562
22. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19. Stroke [internet]. 2021Fev [acesso em 21 Abril 2023];52(3):905-912. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.031786
23. Mendes A, Herrmann FR, Genton L, Serratrice C, Carrera E, Vargas MI, et al. Incidence, characteristics and clinical relevance of acute stroke in old patients hospitalized with COVID-19. BMC Geriatrics [internet]. 2021 Jan [acesso em 21 Abril 2023]; 21(1) 52-60. Disponível em: https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-021-02006-2

24. Ramos-Araque ME, Siegler JE, Ribo M, Requena M, López C, de Lera M, et al. Strokeetiologies in patientswith COVID-19: theSVIN COVID-19 multinational registry. BMC Neurology [internet]. 2021 Jan [acesso em 21 Abril 2023]; 21(1) 43-54.Disponível em: https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-021-02075-1
25. John S, Praveen Kesav, Victoria Ann Mifsud, Bartlomiej Piechowski-Jozwiak, Jamil Dibu, Bayrlee A, et al. Characteristics of Large-Vessel Occlusion Associated with COVID-19 and Ischemic Stroke. American Journal of Neuroradiology [Internet].2020 Dez [acesso em 21 Abril 2023]; 41(12):2263-2268. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7963240/
26. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke and Vascular Neurology [internet]. 2020 Jul; 5(3):279-284. Disponível em: https://svn.bmj.com/content/5/3/279
27. Mathew T, John SK, Sarma G, Nadig R, Kumar R S, Murgod U, et al. COVID-19-related strokes are associated with increased mortality and morbidity: A multicenter comparative study from Bengaluru, South India. International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society [Internet].2021Jun;16(4):429-436. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020968236
28. Majidi S, Fifi JT, Ladner TR, Lara-Reyna J, Yaeger KA, Yim B, et al. Emergent Large Vessel Occlusion Stroke During New York City's COVID-19 Outbreak. Stroke [internet]. 2020 Set [acesso em 21 Abril 2023] ;51(9):2656-2663. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.030397
29. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke [internet] 2020 Mai [acesso 21 Abril 2023]; 51(7):2002-2011. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.03033
30. Trifan G, Goldenberg FD, Caprio FZ, Biller J, Schneck MJ, Khaja AM, et al. Characteristics of a Diverse Cohort of Stroke Patients with SARS-CoV-2 and Outcome by Sex. Journal of stroke and cerebrovascular diseases [Internet]. 2020 Set [acesso em 21 Abril 2023]; 29(11):105314-105322. Disponível em: https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30732-1/fulltext
31. Al-Mufti F, Becker C, Kamal H, Alshammari H, Dodson V, Nuoman R, et al. Acute Cerebrovascular Disorders and Vasculopathies Associated with Significant Mortality in SARS-CoV-2 Patients Admitted to The Intensive Care Unit in The New York Epicenter. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases [Internet]. 2021 Fev [acessoem 21 Abril 2023]; 30(2):105429-105434. Disponível em: https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30847-8/fulltext
32. Bekelis K, Missios S, Ahmad J, Labropoulos N, Schirmer CM, Calnan DR, et al. Ischemic Stroke Occurs Less Frequently in Patients With COVID-19. Stroke [internet]. 2020 Dez [acesso em 21 Abril 2023]; 51(12):3570-3576. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.031217
33. Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, García-Tornel Á, Deck M, Juega J, et al. COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases [Internet].2020 Nov [acesso em 21 Abril 2023]; 29(11):105225-105233. Disponível em: https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30643-1/fulltext
34. Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, Do D, Cucchiara BL. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. Stroke [internet]. 2020 Jul [acesso em 21 Abril 2023]; 51(9):219-222. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.030995
35. Tan Y, Goh C, Leow A, Tambyah P, Ang a, Yap E, et al.COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. Journal of Thrombosis and Thrombolysis [internet].2020 Jul [acessoem 20 de Maio. 2023]; 50(3) 587-597. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02228-y
36. Nannoni S, Groot R, Bell S, Markus H. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Stroke [internet]. 2020 Nov [acesso em 20 de Maio. 2023]; 16(2) 137-149. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020972922
37. Luo W, Liu Z, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated whit COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurology [internet]. 2021 Oct [acesso em 20 de Maio. 2023]; 269(4) 1731-1740. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-021-10837-7
38. Parasay S, VosoughiA, Khabbaz Sadigh-Eteghad S, The incidence and mortality ratio of ischemic cerebrovascular accidents in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis. Journal of Cerebrovascular Diseases [internet]. 2020 Dec [acesso em 20 de Maio. 2023]; 30(3) 105552-105562. Disponível em: https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30970-8/fulltex
39. Cui Y, Zhao B, Li T, Yang, Z, Li S, Le W. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. Brain Research Bulletin [internet]. 2022 Mar [acesso em 20 Maio. 2023]; 180 31-37. Disponível em:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923021003567?via%3Dihub
40. Quareshi A, Abd-Allah F, Al-senani F, Aytac C, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Manegement of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international paenl. International Journal of Stroke [internet]. 2020 Jul [acesso em 20 de Maio. 2023]; 15(5) 540-554. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020923234?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed